



Journal Homepage: -[www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

## INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/19897  
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/19897>



### RESEARCH ARTICLE

#### LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES TYPE I CHEZ L'ENFANT : DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT

I.Querrach, S. Abourazzak, M. Idrissi, S. Chaouki, S. Atmani, F. Souilmi and M. Hida

Service de Pédiatrie de CHU Hassan II de Fès, Faculté de Médecine de Pharmacie et de Médecinedentaire,  
Université Sidi Mohamed Ben Abdallah de Fès.

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 10 September 2024

Final Accepted: 19 October 2024

Published: November 2024

##### Key words:-

Mucopolysaccharidose type I, Maladie de Hurler, Déficit en  $\alpha$ -L-Iduronidase, Enfant

#### Abstract

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive. Due au déficit en  $\alpha$ -L-iduronidase (IDUA). Les objectifs de notre étude sont : d'étudier les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des MPS I, d'analyser les profils évolutifs des patients sous traitement spécifique. C'est une étude rétrospective descriptive associée à un suivi prospectif des malades, menée à l'unité de l'hôpital du jour au sein de service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, portant sur les cas de mucopolysaccharidose type I chez l'enfant sur une période de 10 ans. L'âge moyen de nos patients était de 4,5 ans. La consanguinité de premier degré chez six cas. Les hernies ombilicales et la distension abdominale étaient les motifs les plus fréquents pour consulter. La dysmorphie faciale et l'organomégalie ainsi qu'un retard statural et/ou pondéral étaient présentes chez tous les patients. Neufs cas présentaient une atteinte ostéoarticulaire et sept cas une atteinte cardiaque. Une excrétion urinaire accrue des GAG a été constatée chez six malades. Il y avait un déficit enzymatique total ( $< 5$  nmol/h/mg de protéines) en alpha-l-iduronidase chez tous les patients. L'étude génétique réalisée chez tous nos patients a révélé une mutation p.P533R à l'état homozygote chez neuf patients. Le phénotype Hurler a été constaté chez six cas et quatre cas étaient des formes atténuées. Sept de nos patients reçoivent un traitement substitutif basé sur la laronidase et la plupart de ces enfants reçoivent un traitement symptomatique. L'évolution sous laronidase a été marquée en général par l'amélioration alors que l'état des deux patients non traités s'aggravait progressivement avec un décès suite à un arrêt cardio respiratoire.

Copyright, IJAR, 2024., All rights reserved.

#### Introduction:-

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies héréditaires de surcharge lysosomale secondaire au déficit d'une des enzymes impliquées dans le catabolisme des glycosaminoglycanes (GAG). Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation intralysosomale du ou des GAG non dégradés [1]. Il s'agit d'affections graves, multisystémiques, d'évolution chronique et progressive. Il existe sept types de MPS en fonction des glycosaminoglycanes accumulés. Pour chaque type, il existe un continuum de présentation clinique allant des formes très sévères à des formes atténuées. Les signes cliniques peuvent être dysmorphie, dysostose multiple, raideurs

**Corresponding Author:-I. Querrach**

Address:-Service de Pédiatrie de CHU Hassan II de Fès, Faculté de Médecine de Pharmacie et de Médecine dentaire, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah de Fès.

articulaires, retard staturale, hépatosplénomégalie, atteinte cognitive plus ou moins marquée voire absente, hypoacousie, atteinte ophtalmologique [1].

MPS I est due au déficit en alpha-L-Iduronidase entraînant l'accumulation intralysosomale progressive de dermatane et d'héparane sulfate. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif. Le gène IDUA est sur le bras court du chromosome 4 en 4p16.3 [1,2]. L'incidence de la maladie est estimée à 1/100 000 naissances [3]. La prise en charge est multidisciplinaire. Les traitements actuels de la MPS I sont l'enzymothérapie substitutive et la transplantation des cellules souches hématopoïétiques. L'objectif de notre travail est de déterminer les aspects épidémiologiques, les présentations cliniques, les moyens diagnostiques ainsi que l'approche thérapeutique de cette pathologie rare à travers dix cas suivis à l'unité de l'hôpital du jour au service de pédiatrie du CHU HASSANII de FES.

### Patients et Méthodes : -

Notre travail est une étude rétrospective descriptive associée à un suivi prospectif des malades, menée à l'unité d'hôpital du jour au sein de service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, portant sur les cas de mucopolysaccharidose type I chez l'enfant. Cette étude s'étale sur une période de 10 ans allant de 2014 à août 2024. Sont inclus dans notre étude tous les patients suivis au sein du service de pédiatrie dont l'âge est de moins de 16 ans et dont le diagnostic de mucopolysaccharidose type I était suspecté sur les signes cliniques et confirmé par le bilan biologique. Les données concernant les malades répondant aux critères d'inclusion ont été collectées, puis les différents paramètres ont été regroupés sous forme de fiches de renseignements individuelles. Les données ont été collectées en consultant les dossiers médicaux disponibles dans les archives du service de pédiatrie du CHU HASSAN II, ainsi qu'en contactant les familles des patients en respectant les lois de l'éthique.

### Résultats : -

Dans cette étude on a recensé dix enfants atteints de MPS I :

- L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 4.5 ans avec des extrêmes de 3 mois et de 10 ans. Avec un âge moyen au début de la maladie était de 04 mois avec un délai moyen de 05 ans entre le début des symptômes et le diagnostic.
- Le sexe ratio est à 1 (5 filles et 5 garçons).
- La consanguinité premier degré est présente chez 6/10 cas et deuxième degré chez 1/10 cas, deux de nos patients sont frère et sœur.

**Tableau 1 : -** Les éléments du diagnostic clinique :

	Description	Nombre de cas	Pourcentage
<b>Dysmorphie faciale</b>	Traits grossiers, front saillant, nez aplati ; une macrocranie, cou court, macroglossie	10 cas	100%
<b>Retard staturo-pondéral</b>	<3 déviations standards	10 cas	100%
<b>Hépatomégalie</b>	>9 cm	7 cas	70%
<b>Splénomégalie</b>	Stade V de Hackett	10 cas	100%
<b>Hernie ombilicale et inguinale</b>	Récurrentes	9 cas	90%
<b>Atteinte neurologique</b>	Retard des acquisitions psychomotrices et de langage, déficiences intellectuelles	6 cas	60%
<b>Atteinte cardiaque</b>	Valvulopathies mitrales	7 cas	70%
<b>Atteinte respiratoire</b>	Des infections respiratoires récurrentes	10 cas	100%
<b>Atteinte ostéoarticulaire</b>	Dysostose multiple Raideur articulaire	9 cas	90%
<b>Atteinte oculaire</b>	Opacification cornéenne Glaucome, BAV	7 cas	70%
<b>Atteinte ORL</b>	Surdité, végétations adénoïdiennes	8 cas	80%

-Les motifs de consultation les plus fréquents étaient les hernies ombilicales et la distension abdominale dans 90% et 100% respectivement.

-trois de nos patients ont été adressés par le gastro-pédiatre (30%) ; trois patients par le cardiopédiatre (30%), deux patients par l'endocrinopédiatrie (20%) et deux patients par le neuropédiatre (20%).

**Tableau 2 :** - Les éléments du diagnostic biologique.

Le dosage des GAGs urinaires	Activité enzymatique de l'alpha -l- iduronidase	L'étude génétique	Phénotype
Six de nos malades ont bénéficié d'un dosage des GAGs dans les urines : excrétion accrue Electrophorèse : un profil en faveur d'une MPS type 1	Tous nos patients présentaient un déficit enzymatique total (<5 nmoles/h/mg de protéines) en alpha-l-iduronidase, avec une activité enzymatique nulle chez 70% des patients.	Réalisée chez tous les patients a révélé une mutation type p.P533R à l'état homozygote neuf cas et une deuxième mutation non-sens p. Trp402 a été retrouvé uniquement chez un patient.	Le phénotype Hurler a été constaté chez six cas et quatre enfants étaient des formes atténuées Hurler-Scheie

**-sur le plan thérapeutique :**

La plupart de ces enfants reçoivent un traitement symptomatique, principalement des traitements chirurgicaux pour les hernies et les végétations adénoïdes. Sept parmi eux reçoivent un traitement substitutif basé sur la laronidase alors qu'aucune transplantation des cellules souches hématopoïétiques n'a été réalisée.

**- Sur le plan évolutif :** nous avons un recul moyen de suivi sous traitement de 2.8 ans avec des extrêmes de 1 mois et 12 ans. L'évolution des patients sous laronidase chez six malades a été marquée par l'amélioration de l'acuité visuelle chez quatre malades, pas de récurrence des hernies chez six malades, régression de l'hépatosplénomégalie après contrôles échographiques chez cinq malades et amélioration clinique de la Raideur articulaire avec reprise du développement staturo-pondéral chez cinq malades, et un patient qui vient de démarrer le traitement il y a 1 mois. Alors que l'état des deux patients non traités s'aggravait progressivement, avec décès à domicile suite à un arrêt cardio-respiratoire probable.

**Discussion :** -**1-La prévalence :**

Au niveau mondial, elle est estimée à 0.82/100000 naissances (1/100000 pour les formes sévères et 1/500000 pour les phénotypes atténués). Elle est d'environ 1/100 000 en Europe [4].

**Tableau 3 :** - Quelques résultats de différentes études de prévalence, en fonctions des pays [5,6]

Pays	Années	Prévalence 1/100000		
		IH	IS	I H/S
Australie*	2012	1,14	0,2	0,87
Taiwan	1984-2004	0,06	0,02	0,03
Irlande	2001-2006	3,2	0,12	0,49
République Tchèque	1979-2009	0,7	NP	NP
Slovaquie	1979-2010	1,32	NP	NP
Suède	1975-2004	0,67	NP	NP
Norvège	1975-2004	1,85	NP	NP
Danemark	1975-2004	0,54	NP	NP
Colombie	1952-1986	0,69	0,08	NP
Irlande	1958-1985	1,3	0	0,36
Pays-Bas	1970-1996	1,19	NP	NP
Allemagne	1980-1995	0,61	0,05	0,03
Grande Bretagne	1981-2003	0,76	0,07	0,24
Oman	1998-2007	0,744	NP	NP

-Au Maroc, on ne dispose pas encore de données dans ce sens. La MPS I étant une maladie à transmission autosomique récessive ; elle touche les deux sexes. En effet, les résultats de cette étude, concordent avec la plupart des études épidémiologiques [7]. Des études, comme celles de Rabat [8] et Marrakech [9], ont constaté une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,5 et 1,09 respectivement, tandis que d'autres, par exemple Adjtoutah [10], ont signalé une prédominance féminine.

-La consanguinité est un facteur déterminant qui augmente le risque de maladie chez un enfant. Le taux dans ce travail est élevé, atteignant 70%, et il est similaire à celui des études menées à Marrakech [11], Rabat [8] et en Algérie [10].

-Nous avons observé une forte proportion de formes sévères dans cette étude (60%). Les formes atténuées sont peu reconnues en comparaison avec le hurler où les signes cliniques sont très évidents et la dysmorphie est manifeste, donc leur taux réel n'est pas bien précisé [11].

#### Avancée diagnostic :

##### \*Etude clinique :

-La dysmorphie caractéristique (décrite dans la littérature par le terme gargoylisme) est secondaire au stockage des GAGs dans les tissus mous de la région oro-faciale [12], la dysmorphie faciale évocatrice est commune chez tous les malades de ce travail, avec une intensité variable, et cela est similaire à ce qui est rapporté dans la littérature [13].

Les traits sont épais, l'ensellure nasale marquée, les narines larges et antéversées, la dysmorphie est caractéristique chez notre patient (I.E.) atteint de la forme sévère de MPS-I



**Figure :** -Aspects cliniques d'une mucopolysaccharidose type I chez nos patients.

-le retard de croissance staturale ou statur pondérale a moins 3DS été retrouvé chez tous les malades. Ce résultat est conforme aux données de la littérature [13]. Les patients cessent de grandir à l'âge de 2 ans et ne peuvent généralement pas atteindre une hauteur supérieure à 150 cm [14].

L'opacification cornéenne est fréquente et évocatrice du diagnostic [12]. Elle survient chez tous les individus atteints de MPS I [15]. Dans notre travail, les six patients ayant la forme sévère avaient des opacités cornéennes, ce qui n'est compatible avec les données de la littérature considérant ce signe parmi les signes d'appel fréquents chez les formes atténuées [6,10,15].

-la surdité est quasi constante, Selon certaines études, touchant environ 70 à 100 % des patient.[16] dans cette étude (80%) huit patients avaient une surdité avec des otites   répétition.

- L'atteinte cardiaque est observée chez sept malades, ce pourcentage est moindre comparé à d'autres études où l'atteinte cardiaque est quasi constante [6,10,15,16,17], cette atteinte peut survenir à un âge variable d'où l'intérêt d'une évaluation cardiaque tous les uns ou deux ans après un diagnostic initial du syndrome de Hurler [14].

-l'atteinte osteoarticulaire est observée chez tous nos patients ; Les malades présentent généralement Une dysplasie squelettique progressive (dysostose multiplex) impliquant tous les os et qui est observée chez tous les individus atteints de MPS I sévère [15,18,19].

**\*Etude biologie :**

Le gold standard pour le diagnostic de la MPS I est basé sur la mesure de l'activité résiduelle de l'alfa-1-Iduronidase (IDUA) effectuée par plusieurs techniques : la fluorimétrie avec le 4-méthylumbelliferyl (4-MU) comme substrat, la fluorimétrie à haut débit avec un système de micro fluidique numérique (DMF), Le dosage se fait sur le plasma, les leucocytes, les fibroblastes, les amniocytes ou les villosités chorales (dosage direct ou sur cellules en culture) [20].

De nos jours, la technique de mesure la plus robuste pour l'IDUA est la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), cette technique permet de doser l'IDUA à partir de gouttes de sang séché réhydraté (DBS) [10,20]. Cette analyse est réalisée systématiquement chez tous nos malades.

**\*étude génétique :**

Variante <sup>nm</sup>	Fréquence combinée (%)
p.Trp402 *	31,5
p.Pro533Arg	25,8
p.Gln70 *	21,5
c.56_47del12	6,3
p.Arg89Gln	6,3
p.Arg628 *	5,5
p.Gln380Arg	5,1
p.Ala327Pro	4,9
p.Glu178Lys	3,4

**Tableau 4 :** - Illustrant les variantes les plus courantes chez les patients atteints de MPSI dans le monde [20].

- L'analyse moléculaire des patients MPS I est généralement réalisée par séquençage complet du gène IDUA localisé en position 4p16 du chromosome 4, dont l'ADNc code pour un polypeptide de 653 acides aminés. Il est composé de 14 exons [12]. Cette analyse est réalisée systématiquement chez tous les malades de ce travail. Les Variantes les plus courantes chez les patients atteints de MPS I dans le monde [19] sont les mutations p. Trp402 dans 31,5% et p. Pro533Arg dans 25,8%, puis p. Gln70 dans 21,5%. Les deux premières sont celles retrouvées chez les cas de cette série avec une prédominance de p. Pro533Arg qui présente chez 90% des patients. Ce profil mutationnel concorde avec les données de la littérature : La mutation p.P533R est originaire des pays de l'Afrique du nord. Elle a été retrouvée dans l'ensemble des pays méditerranéens : presque dans 92% des allèles des Marocains atteints d'MPS I [20], 64% en Tunisie. Alors que sa fréquence est d'environ 5 à 13% des sujets en Espagne et en Italie [4,12].

**Avancée thérapeutique :**

**\*Objectifs :**

Le traitement a pour objectif d'améliorer ou de ralentir l'évolution multisystémiques de la maladie, ainsi que d'améliorer la qualité de vie et l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle des patients et leur famille.

**\*Moyens :**

Ils existent plusieurs moyens thérapeutiques classés en deux catégories : symptomatiques et spécifiques.

**a-Des traitements symptomatiques :**

Qui comprennent des interventions chirurgicales telles que l'adéno-amygdalectomie ; réparation de la hernie ; shunt ventriculo-péritonéal ; remplacement valvulaire cardiaque ; libération du canal carpien ; décompression vertébrale ; orthophonie ; une assistance respiratoire ; prothèses auditives ; et des médicaments contre la douleur et les troubles gastro-intestinaux ; les greffes de cornée [13].

**b-Les traitements spécifiques :****❖ Enzymothérapie substitutive :**

**-Principe :** Visent à diminuer l'accumulation du substrat non dégradé (L'alpha-Iduronidase humaine recombinante (Aldurazyme) grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires à vie) [11,21]. Sept enfants (70%) sont sous traitement substitutif à base de laronidase à la dose de 100 U/kg à vie.

**Limites :**

- Ne passe pas la barrière hémato-méningée ; inefficace sur la symptomatologie neurologique.
- pas d'action sur les symptômes ophtalmologiques.
- mauvaise pénétration dans l'os (vascularisation pauvre).
- Apparition d'Ac anti-enzyme (réactions allergiques, diminution d'efficacité).
- Le cout élevé.
- dans notre série sept patientstraités ont une amélioration clinique avec la diminution de l'hépatosplénomégalie. On a remarqué une amélioration clinique de la raideur articulaire avec un retour du développement staturo-pondéral. Il n'y a pas de récurrence des hernies, deux de nos patients sont décédés à domicile par arrêt cardiorespiratoire probable et un autre patient perdu de vue. Une étude clinique ouverte de phase I/2 lancée en 1997 a démontré que la laronidase était biologiquement active et que le schéma posologique choisi éliminait les glycosaminoglycanes accumulés. Dix patients atteints de MPS I ont reçu une administration intraveineuse hebdomadaire de laronidase (100 U / kg, 0,58 mg / kg). Les patients ont présenté une diminution de l'excrétion urinaire de glycosaminoglycanes et une amélioration de l'hépatosplénomégalie. Tous les patients avaient amélioré les scores de la New York Heart Association après 1 an de traitement, et certains patients avaient amélioré l'amplitude des mouvements de flexion de l'épaule, l'indice d'apnée/hypopnée du sommeil et l'acuité visuelle ; avec augmentation de la mobilité et de la capacité de courir ou de faire du sport, selon la gravité de la maladie initiale [15,22,23].

**❖ Greffe de cellules souches hématopoïétique (HSCT) :**

**- Principe :** Le remplacement progressif des cellules hématopoïétiques déficientes en enzyme par des cellules compétentes enzymatiques permettant la production de l'enzyme déficiente dans la moelle, mais également dans le système nerveux via les cellules microgliales [24,25].

**Limites :**

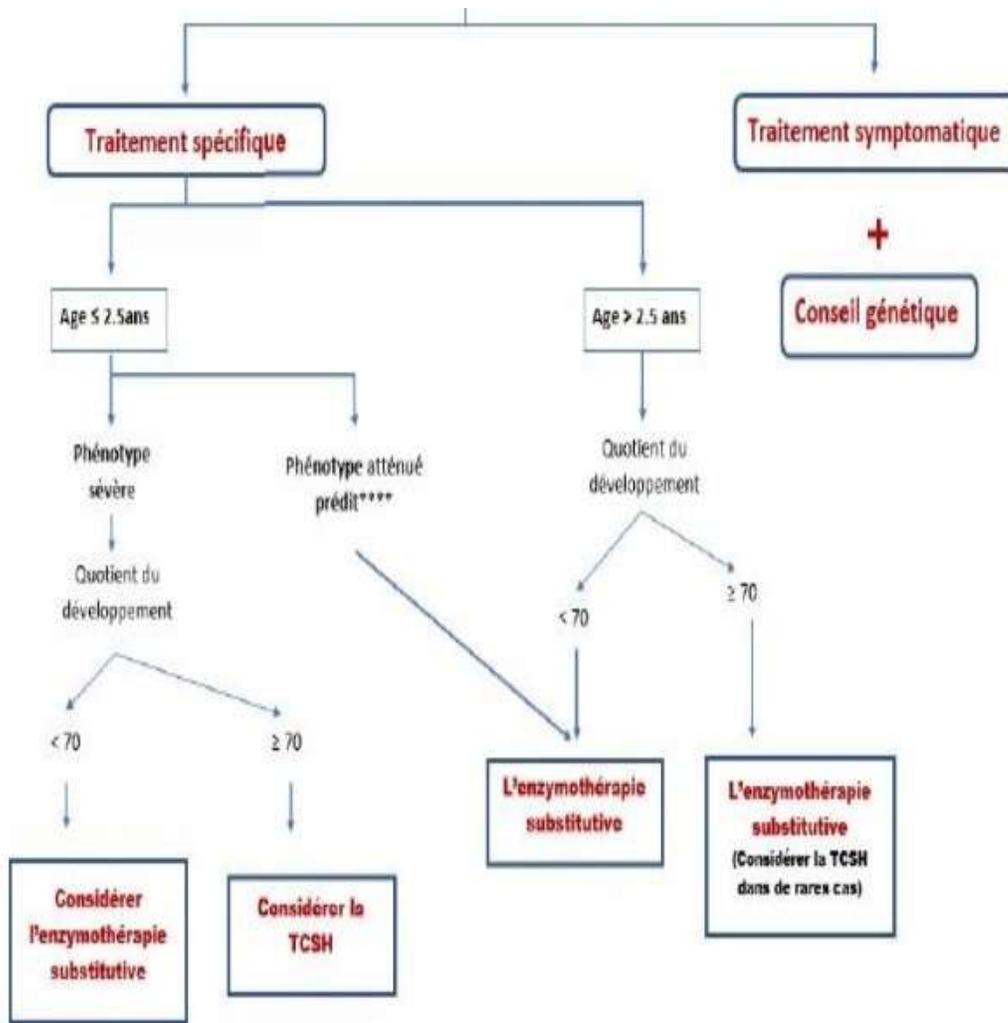
- la mortalité et la morbidité ne sont pas négligeables .
  - Certaines manifestations cliniques peuvent continuer à évoluer malgré la HSCT, notamment au niveau squelettique, cardiaque, oculaire, ORL et neurologique.
  - indiquée seulement en cas de MPSI avant l'âge de 2 ans ½ avec un QD>70.
- Concernant notre série aucun patient n'a pu bénéficier d'une greffe de la moelle osseuse.

**❖ La thérapie génique :**

Consiste à apporter dans l'organisme du sujet malade une version normale du gène qui va produire la protéine manquante et ainsi pallier l'insuffisance du gène résiduel altéré ; Des recherches sont en cours dans des modèles animaux, qui comprennent la délivrance du gène de l'enzyme Iduronidase à l'aide de vecteurs viraux. La thérapie génique pourrait fournir un futur traitement humain alternatif pour la MPS I [11,12,19].

**Conclusion:-**

Les MPS sont des maladies qui restent encore sous-diagnostiquées ou avec un retard de diagnostic par leur rareté et leur non-reconnaissance par les cliniciens. Mais compte tenu du contexte de consanguinité dans lequel nous vivons au Maroc, la fréquence est sûrement sous-estimée. MPS I est une maladie traitable, l'intérêt d'un diagnostic plus précoce possible, qui permet d'éviter des complications et améliorer la prise en charge globale du patient et de son entourage. La prise en charge spécifique de la MPS I, en plus de l'enzymothérapie substitutive, la GCSH semble l'option thérapeutique de référence chez les patients de moins de 2 à 2,5 ans. Les protocoles diagnostiques et thérapeutiques doivent être standardisés pour améliorer le pronostic des enfants atteints de cette maladie rare et potentiellement mortelle.



**Figure 5:-** Algorithme du traitement des patients atteints d'MPS I [9,11].

### Références:-

1. Guffon N. Aspects cliniques des mucopolysaccharidoses oligosaccharidosis. Revue francophone des laboratoires. N° 536 • novembre 2021
2. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology. 2011;50: v4-v12 doi:10.1093/rheumatology/ker394.
3. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. Orphanet J Rare Dis. 2008 ;16(3) :24.
4. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques », Les cahiers d'Orphanet, Série Maladie Rares, Janvier 2022.
5. BODET, Pierre-Edouard. Recherche de biomarqueurs glucidiques de mucopolysaccharidoses et étude de la physiopathologie. 2016. Thèse de doctorat. Université Paris-Saclay (ComUE).
6. TÊMÉ A. Aspects cliniques, paracliniques et génétiques des mucopolysaccharidoses au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G. 2019. Thèse de doctorat. USTTB.
7. Stenson, P.D. ; Mort, M. ; Ball, E.V. ; et al. The Human Gene Mutation Database: Towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. Hum. Genet. 2017, 136, 665–677.
8. BOUSSOF E. Les mucopolysaccharidose de type I à propos de 10 cas. 2012. faculté de Médecine et pharmacie de Rabat ; Thèse de doctorat N :170/12.
9. BARA, M. H. Les mucopolysaccharidoses de type 1 au service de pédiatrie au CHU Mohammed VI. Faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech ; thèse N : 057/2020

10. Adjtoutah Z. Caractéristiques cliniques et moléculaires d'une cohorte de 13 patients algériens atteints de MPS I. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00760712.
11. MUENZER, Joseph, WRAITH, James E., CLARKE, Lorne A., et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no 1, p. 19-29.
12. Michaud M, Belmatoug N, Catros F, et al. Mucopolysaccharidoses : quand y penser ? *La Revue de Médecine Interne*, Volume 41, Issue 3,2020,
13. Chales G, Coiffier G, Guggenbuhl P. Manifestations ostéoarticulaires des mucopolysaccharidoses et des glycogenoses. *Revue du rhumatisme monographies* 78 (2011) 254–261.
14. Kuru R, Bollu PC. Syndrome de Hurler. [Mise à jour le 12 juillet 2022]. Dans: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 janvier-. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532261/>
15. Clarke LA. Mucopolysaccharidose de type I. Dans : GeneReviews®. Université de Washington, Seattle (WA) ; 2002 MAJ en février 2021. PMID : 20301341.
16. Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells*. 2020 Aug 5 ;9(8) :1838.
17. La mucopolysaccharidose de type I Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/579?name=D%C3%A9ficit%20en%20alpha-L-iduronidase&mode=name>
18. Sakuru R, Bollu PC. Syndrome de Hurler. [Mise à jour le 12 juillet 2022]. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearlsPublishing; 2022 janvier-. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532261/>
19. Costi S, Caporali RF, Marino A. Mucopolysaccharidosis: What Pediatric Rheumatologists andOrthopedics Need to Know. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 27;13(1):75.
20. Kubaski F, et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 16 ;10(3) :161.
21. Mucopolysaccharidose de type I protocole national de diagnostic et de soins. HAS / Service des affections de longue durée et accords conventionnels. Juin 2007.
22. Summary of Product Characteristics (SPC). Aldurazyme 100 U/ml concentrates for solution for infusion, EMA, 2003.
23. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al (2001): Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidoses I. *N Engl J Med*; 344: 182-8.
24. ABILY-DONVAL, Lénaïg. Exploration des mécanismes physiopathologiques des mucopolysaccharidoses et de la maladie de Fabry par approches" omiques" et modulation de l'autophagie. 2019. Thèse de doctorat. Normandie Université.
25. Dr C. Wicker ,Mucopolysaccharidosede type I : Des symptômes fréquents qui peuvent cacher une maladie rare ! Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et l'adultMa.M.E.A.